Halina Rudnicka[1], Dorota Wiszniewska-Rawik[2]

[1]Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
[2]Samodzielna Pracownia Rezonansu Magnetycznego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Rakowatość opon mózgu i rdzenia u pacjentki z rakiem piersi — próba leczenia liposomalną doksorubicyną

Meningeal carcinomatosis in breast cancer patient — attempt of the treatment with liposomal doxorubicin

Adres do korespondencji:
lek. Halina Rudnicka
Klinika Nowotworów Piersi
i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel./faks: +48 (22) 644 00 24
e-mail: hrudnicka@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Przerzuty odległe z nowotworów litych do opon mózgowo-rdzeniowych mogą przebiegać pod postacią miejscowo ograniczonych guzków w oponach (rakowatość opon) lub rozsiewu komórek nowotworowych do płynu mózgowo-rdzeniowego (nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych). W pracy przedstawiono przypadek pacjentki, u której rozpoznano rakowatość opon mózgu i rdzenia i po wykorzystaniu możliwości leczenia radioterapeutycznego zastosowano chemioterapię: doksorubicyna liposomalna i cyklofosfamid, uzyskując znaczną remisję objawów klinicznych oraz istotną poprawę jakości życia.

Słowa kluczowe: rak piersi, przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, rakowatość opon

ABSTRACT

Leptomeningeal metastases from solid tumors are observed in the form of local nodular infiltration of leptomeninges (meningeal carcinomatosis) or disseminated with free float of the tumor cells in the cerebrospinal fluid with adhesion as a monolayer to the surface of neural structures (carcinomatous meningitis). The patient with meningeal carcinomatosis after previous radiation was treated with chemotherapy — liposomal doxorubicin and cyclophosphamide. Noteworthy remission and substantial improvement of quality of life was achieved.

Key words: breast cancer, leptomeningeal metastasis, leptomeningeal disease, carcinomatous meningitis, meningeal carcinomatosis

Onkol. Prak. Klin. 2010; supl. A: A43–A46

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2010, supl. A, A43–A46
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych powstaje w następstwie rozsiewu choroby nowotworowej do przestrzeni podpajęczynówkowej (przerzuty odległe). Najczęściej występuje w przebiegu takich nowotworów litych, jak: rak piersi, płuca, żołądka, czerniaka oraz nowotworów układowych, krwiopochodnych, jak białaczki i chłoniaki [1–4].

W piśmiennictwie anglosaskim używa się terminów: *leptomeningeal carcinomatosis*, *leptomeningeal metastasis*, *meningeal carcinomatosis*, *leptomeningeal disease*. W polskim piśmiennictwie pod pojęciem „nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych" wyróżnia się dwie jednostki chorobowe: nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz rakowatość opon mózgu i rdzenia. Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych charakteryzuje się obecnością krą-

żących komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Jest to postać źle rokująca o burzliwym przebiegu; średnie przeżycie u chorych w złym stanie ogólnym, leczonych objawowo nie zmienia się od 20 lat i wynosi 4–11 tygodni.

Przeżycie jest najdłuższe u chorych na raka piersi [2, 4–6], u których na leczenie odpowiada około 60% pacjentów; wynosi około 3–6 miesięcy [2]. Tylko 10––15% chorych, u których podjęto leczenie, przeżywa rok i dłużej [6]. U 70–90% pacjentów stwierdza się jednoczasowy rozsiew nowotworu do innych narządów [1, 2, 7, 8], w tym u około połowy — do mózgu [1, 4]. Tylko u niewielkiej grupy chorych na raka piersi opony mózgowo-rdzeniowe są jedynym miejscem przerzutów.

Rakowatość opon mózgu i rdzenia ma natomiast charakter guzkowy, ograniczony do opon, zwykle bez krążących komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym i przez wiele lat może przebiegać w sposób klinicznie niemy [5, 9].

Ostatnio znacząco wzrosła wykrywalność nowotworowego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych wskutek coraz lepszej diagnostyki oraz dłuższego przeżycia chorych na nowotwory. Obecnie odsetek takich chorych wynosi 5–8% [1, 2, 4, 6].

W raku piersi, wraz z wprowadzeniem bardziej skutecznych cytostatyków i terapii celowanej, częstość nowotworowego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych paradoksalnie wzrosła wskutek wydłużenia średniego przeżycia chorych z powodu wysokiej skuteczności wobec zmian w narządach miąższowych a braku penetracji tych leków przez barierę krew–mózg. Nowe leki, takie jak antracykliny, taksany, alkaloidy vinka, nie przekraczają bariery krew–mózg wskutek skutecznego działania pompy p-glikoproteinowej lub z powodu zbyt dużych rozmiarów przeciwciał monoklonalnych (trastuzumab) [10, 11].

Komórki nowotworowe mogą dotrzeć do opon i płynu mózgowo-rdzeniowego dwiema drogami: krwionośną lub przez ekspansję przerzutów z mózgu, kości czy opony twardej. Rozprzestrzeniają się poprzez płyn mózgowo-rdzeniowy [1] i najczęściej osadzają w zbiornikach podstawy i tylnym dole czaszki oraz ogonie końskim [2]. Naciekają powierzchnię mózgu, nerwów czaszkowych, rdzenia i korzeni nerwowych, niszcząc te struktury [6, 8].

Charakterystyczne jest jednoczasowe, wieloogniskowe występowanie nieprawidłowości na więcej niż 1 poziomie ośrodkowego układu nerwowego, co wynika z przypadkowego osadzania się komórek nowotworowych w różnych częściach przestrzeni podpajęczynówkowej [1, 2, 4, 6, 8, 12].

Do objawów mózgowych zalicza się: silne bóle głowy, nudności, wymioty, zaniki pamięci, zaburzenia świadomości, zmiany zachowania, zaburzenia równowagi, zaburzenia mowy, objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, śpiączkę [1, 8]. W przypadku uszkodzenia nerwów czaszkowych i korzeni nerwowych najczęściej dochodzi do zaburzenia funkcji III, IV, VI lub VII nerwu czaszkowego, ale może być zajęty każdy nerw, łącznie z II i VIII [1, 2, 6, 8].

Często stwierdza się objawy ze strony rdzenia kręgowego: osłabienie siły mięśniowej, zwłaszcza kończyn dolnych, bóle korzeniowe, szczególnie w odcinku lędźwiowo-krzyżowym, parestezje i bóle kończyn, zaburzenia funkcji zwieraczy, bóle pleców i karku oraz zaburzenia czucia [1, 2, 6, 8].

Spośród wszystkich objawów klinicznych najczęściej stwierdza się: bóle korzeniowe (48%), porażenia nerwów czaszkowych (45%), bóle głowy (40%), objawy mózgowe (38%), osłabienie mięśni kończyn (38%), objawy oponowe (29%), zaburzenia umysłowe (29%) i zaburzenia czucia (24%) [4].

Opis przypadku

Pacjentka (60-letnia) była operowana z powodu guza prawej piersi w grudniu 1996 roku. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym guza stwierdzono utkanie *Ca ductale invasivum* Bloom II, G II, przerzuty w 2 z 10 przebadanych węzłach chłonnych. W przeprowadzonym badaniu immunohistochemicznym uzyskano dodatni odczyn w kierunku obecności receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz oznaczono ekspresję receptora HER2-(+1).

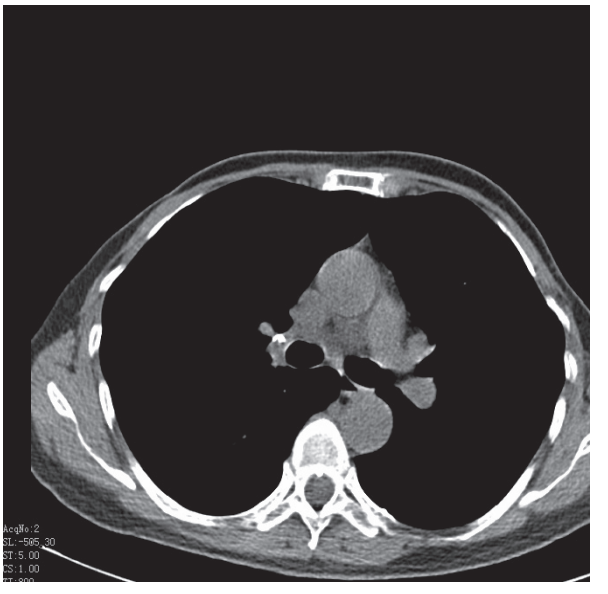
Pacjentka otrzymała VI kursów chemioterapii według programu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl). Leczenie zakończono w czerwcu 1997 roku.

Przez ponad 8 lat pacjentkę obserwowano ambulatoryjnie, nie stwierdzono u niej rozsiewu choroby nowotworowej. W lutym 2005 roku wystąpiły silne bóle głowy i zaburzenia widzenia. W badaniu NMR (*nuclear magnetiv resonance*) mózgu stwierdzono obecność guza prawej okolicy potylicznej. Wykonano kraniotomię, guz przerzutowy usunięto w całości, nie powodując deficytu w stanie neurologicznym pacjentki.

Kontynuowano leczenie za pomocą radioterapii na obszar mózgu w dawce 4000 cGy we frakcjach po 200 cGy, a następnie włączono Arimidex.

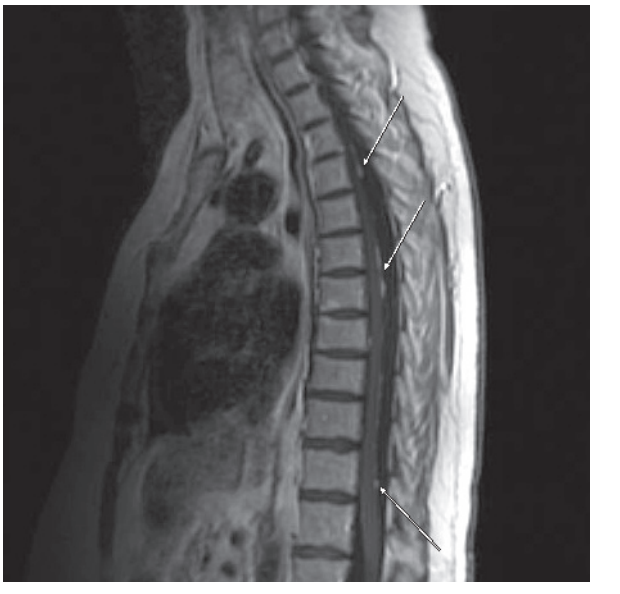
Okres wolny od rozsiewu choroby wynosił kolejne 2,5 roku. W listopadzie 2007 roku zgłosiła się z powodu narastających trudności w połykaniu i artykulacji mowy oraz niedowładu lewej kończyny górnej. Obraz kliniczny sugerował możliwość nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, jednak w badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych.

Natomiast wynik NMR wykazał linijne wzmocnienie na przedniej powierzchni mostu i rdzenia przedłużonego (ryc. 1) oraz zmiany drobnoguzkowe i linijne



Rycina 1. Linijne wzmocnienie opon przedniej powierzchni mostu i rdzenia przedłużonego

Figure 1. Linear enhancement of the meninges in the anterior part of pons and medulla oblongata



Rycina 2. Drobnoguzkowe zmiany w oponach rdzenia na wysokości Th3–Th4

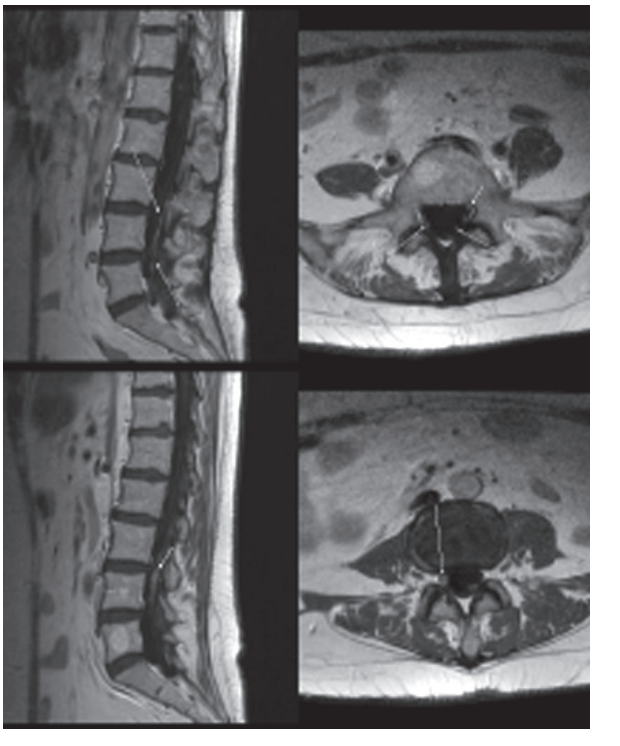
Figure 2. Micronodular lesions of the meninges in the height of thoracic vertebrae 3 and 4

wzmocnienia opon od wysokości Th3–Th4 odcinka piersiowego (ryc. 2), przez odcinek lędźwiowy, aż po nici ogona końskiego (ryc. 3).

W obrazie klinicznym stwierdzano uszkodzenie nerwów opuszki oraz niedowład lewej kończyny górnej odpowiadający lokalizacji zmian w obrębie pnia mózgu i w górnym odcinku rdzenia piersiowego. Rozpoznano rakowatość opon mózgu i rdzenia. Ze względu na przebyte uprzednio napromienianie całego mózgu możliwe było jedynie zastosowanie radioterapii na odcinek szyjno-piersiowy rdzenia w dawce 2000 cGy (5 frakcji po 400). Bezpośrednio po zakończeniu radioterapii rozpoczęto chemioterapię według schematu doksorubicyna liposomalna 100 mg i cyklofosfamid 1150 mg (dawki wyliczone dla chorej).

Znacząca poprawa nastąpiła po podaniu V kursu leczenia. Ustąpił bezgłos, wystąpiła poprawa artykulacji mowy, znacznie zmniejszyły się zaburzenia połykania, wycofał się niedowład lewej kończyny górnej.

Zaburzenia funkcji zwieraczy i postępujące osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych było powodem następnej hospitalizacji w maju 2008 roku. Kontrolne badanie NMR ponownie wykazało obecność patologicznego wzmocnienia z guzkowym pogrubieniem opon mózgowo-rdzeniowych na poziomie L3–L4 oraz na granicy badania na wysokości Th10-Th12. Pacjentka otrzymała radioterapię w dawce 2000 cGy w 5 frakcjach po 400 cGy. Napromienianie było powikłane uporczywymi wymiotami, jednak wykonana diagnostyka jamy brzusz-



Rycina 3. Linijne wzmocnienia i drobnoguzkowe zmiany w oponach rdzenia lędźwiowego i nici ogona końskiego

Figure 3. Linear enhancement and micronodular lesions of the meninges in medulla of lumbar vertebrae and filum of cauda

nej i klatki piersiowej nie wykazała obecności przerzutów do innych narządów. Czas przeżycia od momentu rozpoznania rakowatości opon wynosił 6 miesięcy.

Dyskusja

Obecnie nie ma ścisłych kryteriów postępowania terapeutycznego w rakowatości opon mózgowo-rdzeniowych. Leczenie ma charakter paliatywny. Największą korzyść odnoszą chore leczone w sposób skojarzony: leczenie systemowe i napromienianie, w odpowiedniej sekwencji czasowej [13].

Z leków podawanych dożylnie, takich jak etopozyd, 4-hydroperoksycyklofosfamid, antracykliny rozpuszczalne w lipidach, interleukina 2 czy przeciwciała monoklonalne [1, 4], największe nadzieje pokłada się w liposomalnej doksorubicynie, która ma zmienioną biodystrybucję w tkankach [11, 14].

W Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Warszawie w grupie 102 pacjentek leczonych ostatnio doksorubicyną liposomalną (Myocet®) z powodu rozsiewu choroby nowotworowej było 18 chorych z przerzutami do mózgu, w tym 2 pacjentki z rakowatością opon mózgu i rdzenia.

Okres leczenia pacjentek z przerzutami do mózgu był różny — od III do IX kursów leku Myocet® w monoterapii bądź w skojarzeniu z cyklofosfamidem (rejestracja leku Myocet® przewiduje jego łączne podawanie z cyklofosfamidem). O zakończeniu leczenia decydowała progresja w mózgu lub rdzeniu albo rozsiew do innych narządów miąższowych.

Czas przeżycia obu pacjentek z rakowatością opon mózgu i rdzenia wynosił 6 miesięcy.

Podsumowanie

Rakowatość opon mózgowo-rdzeniowych stanowi istotny problem kliniczny w aspekcie zarówno diagnostyki, jak i wyboru optymalnego sposobu leczenia. Terapia ma charakter paliatywny, największą korzyść odnoszą chore leczone w sposób skojarzony — napromienianie i chemioterapia systemowa. Największe nadzieje pokłada się obecnie w liposomalnych postaciach cytostatyków; doksorubicynie — w rakowatości opon i liposomalnej cytarabinie w nowotworowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych.

Piśmiennictwo

1. De Angelis L.M., Rogers L.R., Foley K.M. Leptomeningeal metastasis. W: Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M., Osborne C.K. (red.). Diseases of the breast. Second edition. Lippincott Wiliams & Wilkins, Philadelphia 2000; 867.
2. Grossman S.A. Advances in the treatment of central nervous system metastases: treatment of neoplastic meningitis. Materiały American Society of Clinical Oncology, 37th Annual Meeting, May 12–15 2001, San Francisco, Calfornia. Program/Proceedings, 598.
3. Halczuk I., Iłżecka J., Stelmasiak Z. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu szpiczaka mnogiego — opis przypadku. Neur. Neurochir. Pol. 1999; 33: 1425.
4. Jayson G.C., Howell A. Carcinomatous meningitis in solid tumours. Annals of Oncology 1996; 7: 773.
5. Fisazi K., Asselain B., Vincent-Salomon A i wsp. Meningeal carcinomatosis in patients with breast carcinoma. Cancer 1996; 77: 1315.
6. Johnson K.A., Kramer B.S., Crane J.M. Management of central nervous system metastases in breast cancer. W: Bland K.I., Copeland E.M. (red.). The breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases. Second edition. WB Saunders Company, Philadelphia 1998; 1389.
7. Grossman SA, Moynihan T.J. Neurologic complication of systemic cancer: Neoplastic meningitis. Neurol. Clin. 1991; 3: 843.
8. Wasserstrom W.R., Glass J.P., Posner J.B. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis from solid tumours: Experience with 90 patients. Cancer 1982; 49: 759.
9. Rudnicka H., Niwińska A., Gruszfeld A., Pieńkowski T. Diagnostyka i leczenie nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wyzwaniem dla neurologa i onkologa. Neurol. Neurochir. Pol. 2003; 37: 811–824.
10. Fisher R., De Angelis L.M. Leptomeningeal metastasis. W: Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M., Osborne C.K. (red.). Diseases of the breast. Fourth edition. Lippincott Wiliams & Wilkins, Philadelphia 2009; 1001.
11. Honig A., Rieger L., Sutterlin A. i wsp. Brain metastases in breast cancer — an *in vitro* study to ewaluate new systemic chemotherapeutic options. Anticancer Res. 2005 May-Jun; 25 (3A): 1531–1537.
12. Chamberlain M.C., Corey-Bloom J. Leptomeningeal metastases: 111 Indium-DTPA CSF flow studies. Neurology 1991; 41: 1765. ningitis. Neurol. Clin. 1991; 9: 843.
13. Rudnicka H., Niwińska A., Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastases — the role of multimodality treatment. J. Neurooncol. 2007; 84: 57–62.
14. Ranson M., O'Byrne K., Carmichael J. i wsp. Phase II dose-finding trial of Dox-SL (Stealth liposomal doxorubicin HCL) in the treatment of advanced breast cancer. Proc. Am. Sci. Clin. Oncol. 1996; Abstr. 161.